

PCT

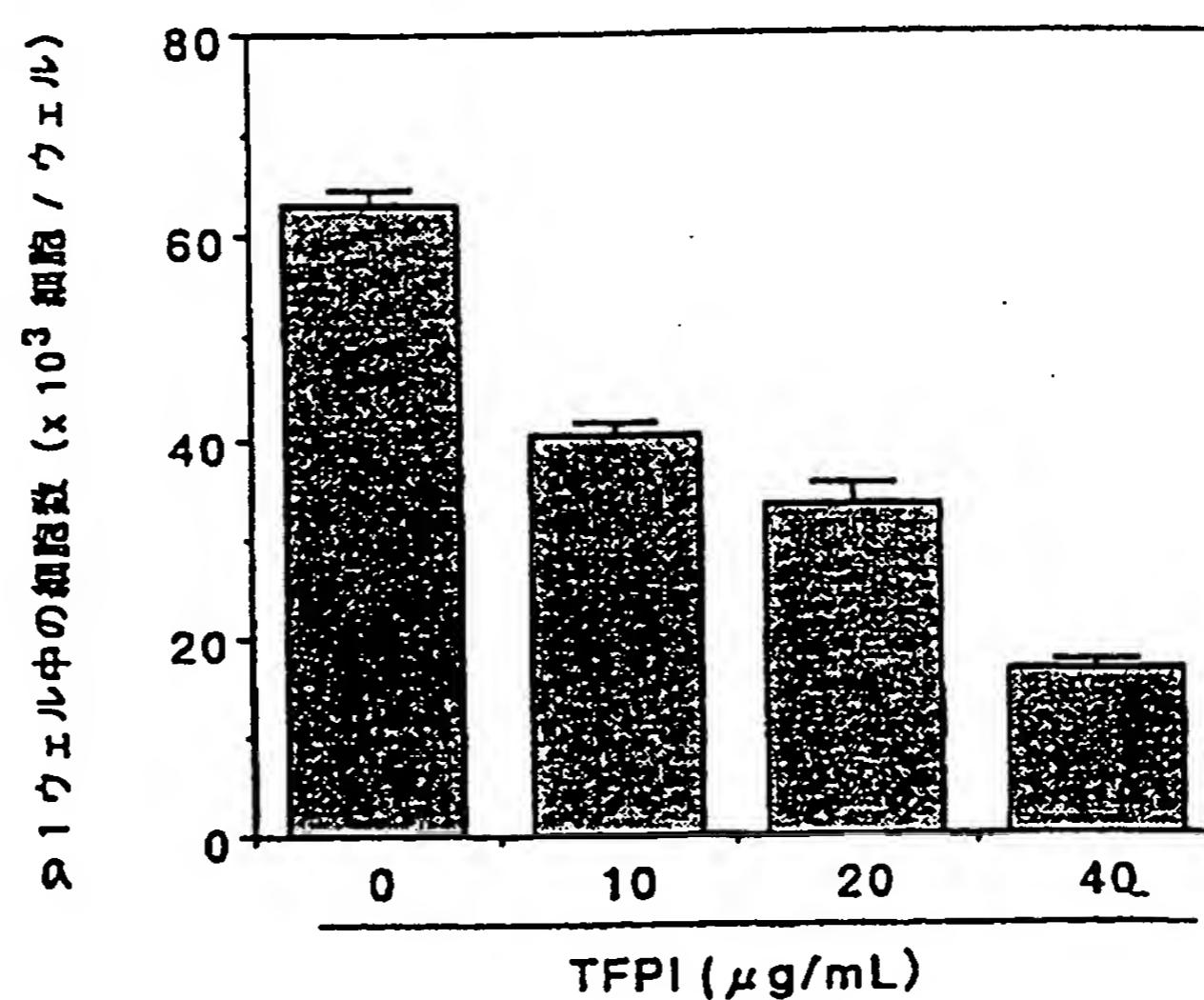
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 38/55	A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日	WO97/35609 1997年10月2日(02.10.97)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平8/96176	PCT/JP97/00973 1997年3月24日(24.03.97) 1996年3月25日(25.03.96)	宮本誠二(MIYAMOTO, Seiji)[JP/JP] 〒861-11 熊本県菊池郡西合志町須屋2066-8 Kumamoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 葵, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)	(71) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: NEOVASCULARIZATION INHIBITOR CONTAINING TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR

(54) 発明の名称 組織因子凝固系インヒビター含有血管新生阻害剤

... Cell count ($\times 10^3$ cells/well)

(57) Abstract

An inhibitor for neovascularization caused by the proliferation of vascular endothelial cells characterized by containing a tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as the active ingredient. The TFPI-containing inhibitor can effectively inhibit the neovascularization, so that it can be used under conditions accompanying neovascularization, such as malignant tumor.

(57) 要約

組織因子凝固系インヒビター（T F P I）を有効成分として含有することを特徴とする血管内皮細胞の増殖により惹起される血管新生の阻害剤が提供される。本発明のT F P I含有阻害剤は、血管内皮細胞の増殖により惹起される血管新生を効果的に阻害することができ、それゆえ血管新生に伴う病態である悪性腫瘍などの予防・治療剤として極めて有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LT	レソト	SDE	スードアン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SEG	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SIK	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	MC	ラトヴィア	SKN	クロヴェニア共和国
BB	バルバドス	GB	イギリス	MD	モナコ	SZ	セロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MG	モルドバ	TDG	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MK	マダガスカル	SZL	スウェーランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	ML	マケドニア旧ユーゴスラ	TG	チャード
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MN	マケドニア共和国	TJ	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MR	マリ	TR	タジキスタン
BY	ベラルーシ	I	アイルランド	MW	モンゴル	TT	トルクメニスタン
CA	カナダ	IE	アイスランド	MX	モーリタニア	UAG	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IS	イタリー	NE	マラウイ	TTT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴー	JP	日本	NL	メキシコ	UGS	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ニジェール	UZ	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン				米田
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国				ウズベキスタン共和国

第六、要件體現的治療法是屬於外科的插入力行力行為、插入後的體現力、要部化裝合的外科的插入力行力行為、插入後的新生的進化力、全部化裝合的外科的插入力行力行為。第七、血液新生的進化力、血液新生的進化力、血液新生的進化力、血液新生的進化力、血液新生的進化力。

• ፳፻፲፭ ዓ.ም. ተስፋዬ ማኅበር ተያዥ ተከራክር

音韻發佈

二十一

本說明文、組織因子凝固素十乙酸乙酯（Tissue Factor Pathway Inhibitor：TFPI）有效成分乙酰含有之血管內皮細胞的增殖抑制劑及血管新生的阻塞劑TFPI含有抑制劑

校書分鑒

日本圖書出版社編著《古今圖書集成》卷一百一十一有血體衛生問題

卷之三

血管新生的原因之一是炎症的化学因子如白细胞介素-8、肿瘤坏死因子α、转化生长因子β等。这些因子通过刺激内皮细胞增殖和迁移来促进血管新生。在炎症过程中，巨噬细胞、中性粒细胞和T淋巴细胞等免疫细胞会释放这些因子。此外，细菌、真菌和其他微生物也能引起炎症反应并促进血管新生。

The Lancet, 346, p 1334 (1995)]、二九三地の儀器の
乾移の危険性を示し¹¹。この点で妊娠期相談の外科的摘出の際は血管
新生阻害剤を必要とするが、血管新生を抑制する能力を有する原癌
基質及び成長因子が腫瘍細胞の増殖を防ぐことが可能となる、要

細胞に対して特異的な増殖因子である血管内皮細胞増殖因子／血管透過性因子（Vascular Endothelial Growth Factor／Vascular Permeability Factor; VEGF／VPF）が新たな血管新生促進因子として発見されている [フェララ (Ferrara, N.) ら、J. Clin. Invest., 84, p 1470 (1989)]。

血管内皮細胞の増殖抑制を示す化合物としては、これまでにも幾つかのものが知られている。そのうちの一つにプロタミンがあり、これは精子中にのみ存在する分子量4,300のタンパク質で、塩基性アミノ酸であるアルギニンを豊富に含んでいる。これまでの実験でプロタミンが腫瘍の血管新生を阻害することにより腫瘍の成長を抑制することが見出されており、その機序はヘパリン結合能力に基づくものであることが示されている [テイラー (Taylor, S.) ら、Nature, 297, p 307 (1982)]。しかしながら、プロタミンはヒトに対して抗原性を示すため2回目以降の投与時にアナフィラキシー反応を引き起こすことが知られており、この毒性のため頻繁にヒトに用いることは困難である。そのため、血管内皮細胞増殖及び血管新生の阻害剤として有効かつヒトに対して無毒な物質の研究・探索がこれまで行われてきているが、有効な血管新生阻害作用と安全性とを兼ね備えた化合物は未だ見出されていないのが現状である。

図面の簡単な説明

図1はTFPIの添加による血管内皮細胞増殖抑制効果を示す。

図2は全長型TFPI (TFPI+C) 及びC末端領域欠損型TFPI (TFPI-C) の血管内皮細胞増殖抑制効果を示す。

図3は増殖を停止させた血管内皮細胞に対するTFPIの効果を示す。

発明の開示

本発明者らは、血管内皮細胞の増殖及び血管新生を抑制することにより悪性腫瘍をはじめとした種々の血管新生病を予防又は治療しうる薬剤を見出すべく、培養したヒトの血管内皮細胞を用いてその増殖を抑制する作用をもつ物質の検索を行った結果、組織因子凝固系インヒビター（以下、「T F P I」という）に血管内皮細胞の増殖を極めて効果的に抑制する全く新規な作用があることを見いだし、この発見に基づいて本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、T F P I を有効成分として含有することを特徴とする血管内皮細胞の増殖抑制剤及び血管内皮細胞の増殖により惹起される血管新生の阻害剤に関するものであり、該薬剤を有効量投与することにより、悪性腫瘍あるいはその他の血管新生病を効果的に予防あるいは治療することができる。ヒトT F P I は、ヒト生体内に本来的に存在するものであるので、これを外部より投与したとしても抗原性を示すことなく、安全に使用することができる。ヒトT F P I と実質的なホモロジーを有する他の哺乳動物由来のT F P I もまた、ヒトT F P I と同様に抗原性を示すことなく、安全に使用することができる。T F P I はまた、病的な新生血管の進行防止のみならず、すでに形成された新生血管に対しても作用してその退縮を促すことができる。

T F P I は、外因系血液凝固反応を阻害する働きを持つことで知られている生体内の糖蛋白質である [ブローズ (Broze, G. J.) 、 Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 、 84、 p 1886 (1987)]。T F P I は幾つかのドメインから構成され、アミノ末端側から順に、酸性アミノ酸に富む領域（以下、「N末端領域」という）、一般的にクニッツ領域と呼ばれる3つの構造領域（アミノ末端側から順に「クニッツ1」、「クニッツ2」及び「クニッツ3」という）、及びC末端側の塩基性アミノ酸に富む

TFPI 2 同等の生理学的活性を有し、TFPI の酵素活性は細胞由来の天然 TFPI が比活性因子として濃度を有する皮膚細胞の増殖抑制及く血管新生の阻害作用を有するが、血液中に他の哺乳動物由来の粗製 TFPI の活性も存在する。また、血清中に天然の TFPI 及く組織因子粗製 TFPI の活性も存在する。本実験の血管内皮細胞増殖抑制剤及び血管新生阻害剤的有效成分は TFP I である。

の半胱氨酸-156%）等が報告されている。

nijyōji, K.) 5, J. Biochem., 111, p. 681 (1992)] (日本 42 (1992)] (日本半胱氨酸-172%)、レバ [内城寺 (E. Warin-Crammer, B. J.) 5, Nuc. Acids Res., 20, p. 367] (Wessel-Schmidt, R. L.) 5, Nuc. Acids Res., 18, p. 6440 (1990) : レバ-半胱氨酸-194%）、ウサギ [大山和也・三浦 (Wessel-Schmidt, R. S.) 5, J. Biochem., 115, p. 708 (1994)] (日本半胱氨酸-172%)、ウサギ [Kamejima, T. Wu, T.-C.) 5, Biol. Chem., 263, p. 6001 (1988)]、ウサギ [Kamejima, T. Wu, T.-C.) 5, TFP I の酵素活性を示す。また、TFP I の酵素活性は分子量約 42,000 である。

以上述べた結果から、TFPI の酵素活性は C 末端領域の膜性蛋白質結合ドメインの活性化、中でも C 末端領域の活性化、C 末端領域の膜性蛋白質結合ドメインの活性化、中でも C 末端領域の活性化が主な作用機序である。TFPI の酵素活性は初期の膜質効果の阻害作用を有するが、TFPI の酵素活性は C 末端領域の膜性蛋白質結合ドメインの活性化、中でも C 末端領域の活性化が主な作用機序である。TFPI の酵素活性は C 末端領域の膜性蛋白質結合ドメインの活性化、中でも C 末端領域の活性化が主な作用機序である。

本器明治時代 TFP I の製造方法は特許権を有するが、これがこの器の特徴である。器の外観は、器底に付いた脚部と、器身の上部に付いた把手によって構成される。器身は、内側に凸起した手触りの良い表面と、外側に凹みがある手触りの悪い表面がある。また、器の上部には、把手が付いている。把手は、手触りの良い表面で、握りやすくなっている。器の底面には、脚部があり、これによって器が立つ。また、器の底面には、凹みがある。これは、水を貯めるときに、水が漏れないようにするためである。器の内側には、手触りの良い表面があり、手触りがいい。また、器の外側には、手触りの悪い表面があり、手触りが悪い。これは、手触りの悪い表面の方が、手触りの良い表面よりも、手触りがいい。また、器の上部には、把手がある。把手は、手触りの良い表面で、握りやすくなっている。器の底面には、脚部があり、これによって器が立つ。また、器の底面には、凹みがある。これは、水を貯めるときに、水が漏れないようにするためである。器の内側には、手触りの良い表面があり、手触りがいい。また、器の外側には、手触りの悪い表面があり、手触りが悪い。これは、手触りの悪い表面の方が、手触りの良い表面よりも、手触りがいい。

な賦形剤または安定化剤と混合してもよい。

本発明のTFPI含有製剤の投与方法は特に限られないが、例えば、TFPIを適当な滅菌水性媒体中に溶解した液剤を手術中に患部組織内部へ直接投与するか、患部の表面あるいはその周辺へ塗布するか、ボーラスもしくは連続的に静動脈内、皮下、皮中、筋肉内へ注入する投与方法などが挙げられ、点眼法も採用できる。また、溶解せずにTFPIの粉末を患部に直接投与する方法も選択できる。さらに、TFPIを発現するべく作られた遺伝子を、適当な遺伝子発現ベクターに組み込んで直接患部の組織に導入し、TFPIを患部で過剰発現させる方法も選択可能である。また、安全性が確認される限り、抗癌剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、糖尿病用剤、抗生物質等の他の薬剤と併用してもよい。

本発明の血管内皮細胞増殖抑制剤及び血管新生阻害剤の有効成分であるTFPIの有効投与量は、投与経路あるいは投与方法等により変わりうるが、新生血管の内部に存在する血液のTFPI濃度が $5\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ から $80\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲となるようなものが望ましい。

以下、本発明の理解を深めるために実施例に沿って説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

製造例

TFPIの調製

以下の実施例で使用するTFPIは、亀井ら（特開平7-79774号）や円城寺の報告 [Biochem., 34, p 5725 (1995)] に記載した方法に従い、ヒトTFPIのcDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株の培養上清から、抗TFPIモノクローナル抗体（HTFPI-K9（微研菌寄14467号））を結合させたゲルとヘパリングル（ファルマシア（Pharmacia-LKB）によるアフィニティーコロマト

グラフィーを行って精製した。培養上清中には全長型TFPI (TFPI + C) と C末端領域欠損型TFPI (TFPI - C) が存在するが、ヘパリングルによるアフィニティクロマトグラフィーの溶出を塩化ナトリウムの濃度勾配溶出で行うことによって、この両者を分離精製することができる。この方法で得られた全長型TFPI (TFPI + C) 及び全長型TFPI の C末端側 27 アミノ酸を欠損させた C 末端領域欠損型TFPI (TFPI - C) を用いて以下の検討を行った。

実施例 1

全長型TFPIによるヒト血管内皮細胞の増殖抑制効果

内皮細胞はクラボウ社より購入したヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (H U V EC) を、継代歴 3 代で使用した。増殖用培地はクラボウ社製 E-GM 培地 (2% ウシ胎児血清、10 ng/ml ヒト上皮成長因子、1 μg/ml ハイドロコーチゾン、0.4% ウシ脳抽出物、10 μg/ml ヘパリン、及び抗菌剤を含む改変 M C D B 1 3 1 培地) を用いた。

E-GM 培地に懸濁した内皮細胞を、2,500 個/ウェルの細胞密度で 48 ウェル培養プレート (岩城硝子株式会社製) に播種し、37°C の CO₂ インキュベーターにて培養した。播種の 2 日後、各種濃度 (0、10、20、及び 40 μg/ml) の全長型TFPI (TFPI + C) を含む E-GM 培地に交換し、以後 2 日毎に新鮮な同培地にて培地交換しながら培養を継続した。培地量はウェルあたり 0.3 ml とした。播種して 6 日後、プレート上に増殖した細胞を常法に従いトリプシン/EDTA 溶液で剥離した後、コールターカウンター (コールター社製) を用いて 1 ウェルあたりの細胞数を計測した。

図 1 は各群 3 ウェルの細胞数の平均値と標準偏差をグラフにして示したものである。TFPI の添加によって濃度依存的に内皮細胞の増殖が有意

(スチューデントt検定、有効水準1%)に抑制された。

実施例2

全長型TFPI及びC末端領域欠損型TFPIによるヒト血管内皮細胞の増殖抑制効果

全長型TFPI (TFPI+C) のヘパリン結合領域であるC末端塩基性アミノ酸配列 (27アミノ酸) が欠如したC末端領域欠損型TFPI (TFPI-C) の内皮細胞増殖抑制効果を検討した。

増殖培地であるE-GM培地に懸濁した内皮細胞を、2,500個/ウェルの細胞密度で48ウェル培養プレートに播種し、37°CのCO₂インキュベーターにて培養した。播種の2日後、各種濃度 (0、5、10、20、40、及び80 μg/ml) の全長型TFPI (TFPI+C) 、または同濃度のC末端領域欠損型TFPI (TFPI-C) を含むE-GM培地に交換し、以後2日毎に新鮮な同培地にて培地交換しながら培養を継続した。培地量はウェルあたり0.3mlとした。播種して6日後、プレート上に増殖した細胞をトリプシン/EDTA溶液で剥離した後、コールターカウンターを用いて1ウェルあたりの細胞数を計測した。

図2は全長型TFPI (TFPI+C) 添加群及びC末端領域欠損型TFPI (TFPI-C) 添加群の細胞数の平均値と標準偏差をグラフにして示したものである (1群4ウェルにて実施)。その結果、どちらのタイプのTFPIも濃度依存的に内皮細胞の増殖を有意 (スチューデントt検定、有効水準1%) に抑制することが判明し、TFPIは全長型でなくとも内皮細胞の増殖を抑制しうることが示された。

実施例3

増殖を停止させた血管内皮細胞に対するTFPIの効果

血管内皮細胞を、増殖因子を含まない培地 (クラボウ社製基礎培地Hu

Media-E B に 2% ウシ胎児血清および抗菌剤を添加したもの) で培養し、細胞増殖が生じない条件下での T F P I の効果を検討した。

増殖因子を含まない培地に懸濁した内皮細胞を、10,000個/ウェルの細胞密度で 48 ウェル培養プレートに播種し、37°C の CO₂ インキュベーターにて培養した。播種の 2 日後、各種濃度 (0、5、10、20、40、及び 80 μg/ml) の全長型 T F P I (T F P I + C)、又は同濃度の C 末端領域欠損型 T F P I (T F P I - C) を含む同培地に交換し、さらに 2 日培養した後、プレート上に接着している細胞をトリプシン/EDTA 溶液で剥離した後、コールターカウンターを用いて 1 ウェルあたりの細胞数を計測した。

図 3 に T F P I の濃度とプレート上の細胞数との関係を示した。各群 4 ウェルにて実施しており、細胞数はその平均値と標準偏差を表している。その結果、どちらのタイプの T F P I も濃度依存的に細胞数を有意 (スチューデント t 検定、有効水準 1%) に減少させた。

この結果から、T F P I は内皮細胞の増殖抑制作用に加えて、増殖が停止した内皮細胞に対してもその機能を阻害することが判明した。すなわち、T F P I は病的な新生血管の進行防止のみならず、既に形成された新生血管に対しても作用してその退縮を促す可能性が示された。

請求の範囲

1. 組織因子凝固系インヒビターを有効成分として含有することを特徴とする血管内皮細胞の増殖抑制剤。
2. 組織因子凝固系インヒビターを有効成分として含有することを特徴とする血管内皮細胞の増殖により惹起される血管新生の阻害剤。
3. 血管内皮細胞の増殖により惹起される血管新生病を予防または治療するための請求項2に記載の阻害剤。
4. 当該血管新生病が、悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、水晶体後の纖維増殖、血管新生性緑内障、乾癬、線維性血管腫、リウマチ様関節などの免疫性及び非免疫性炎症、アテローム性動脈硬化症ブラーク内の毛細血管の増殖、血管腫、又はカボジ肉腫である請求項2又は3に記載の阻害剤。

図 1

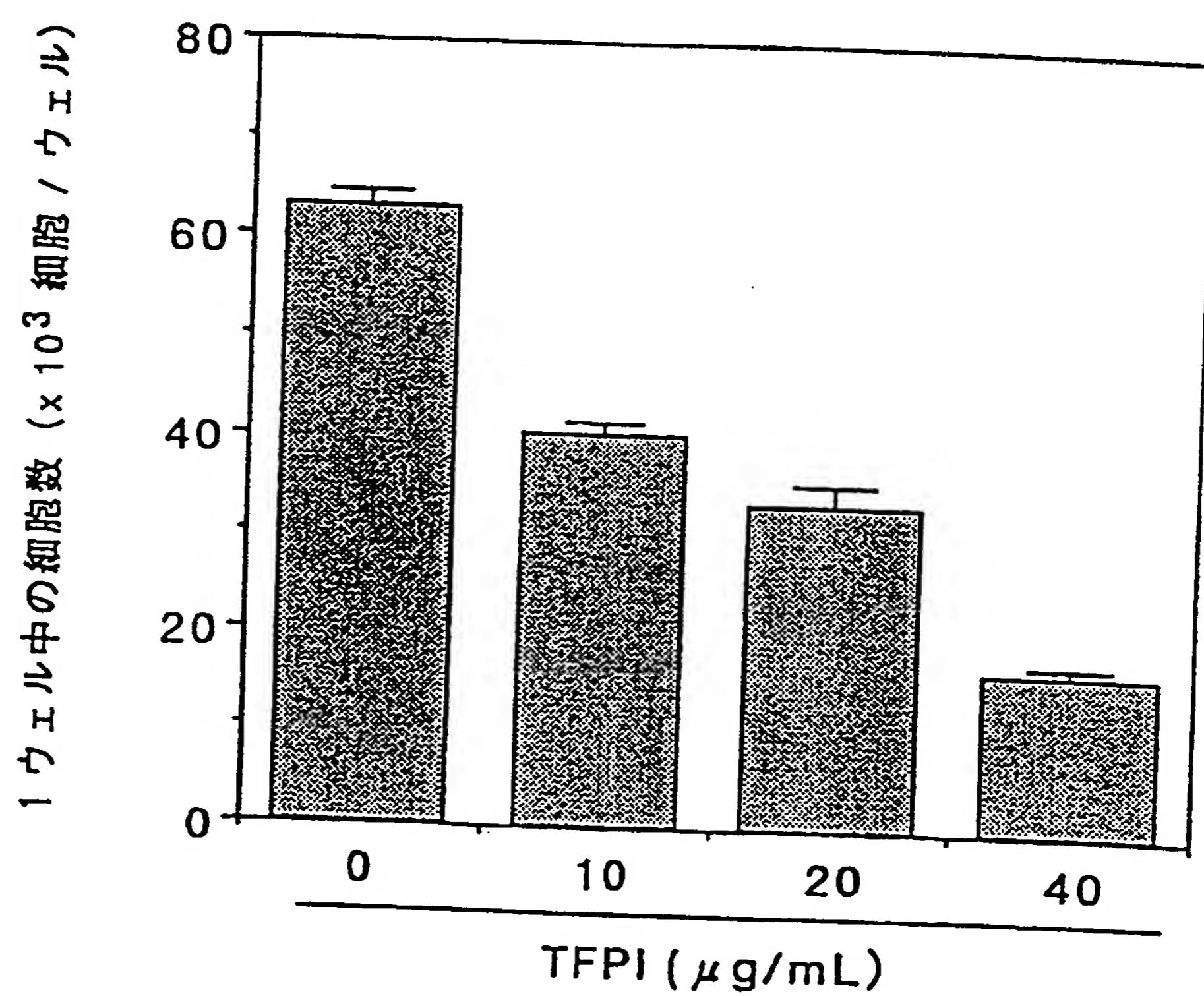


図 2

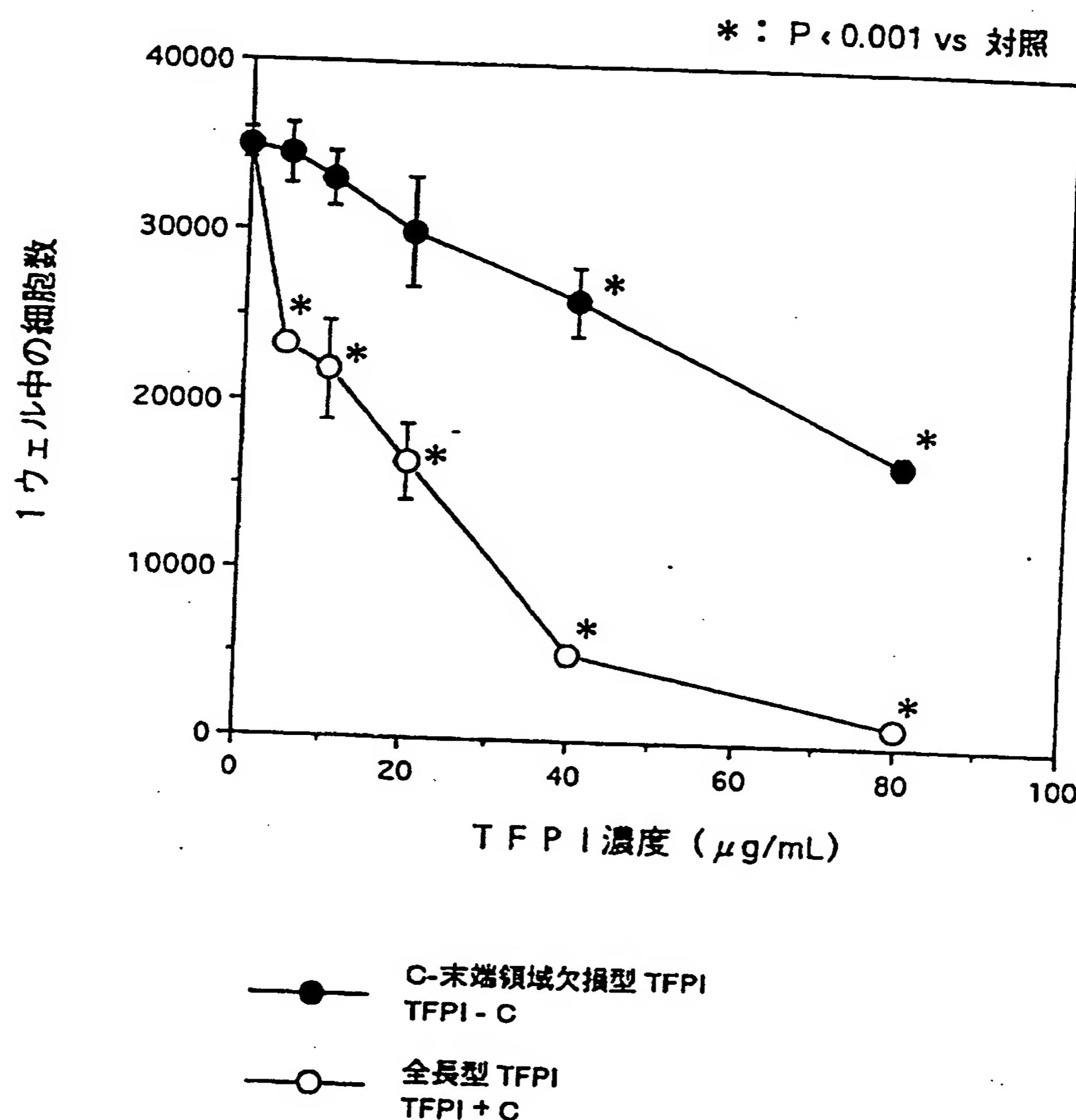
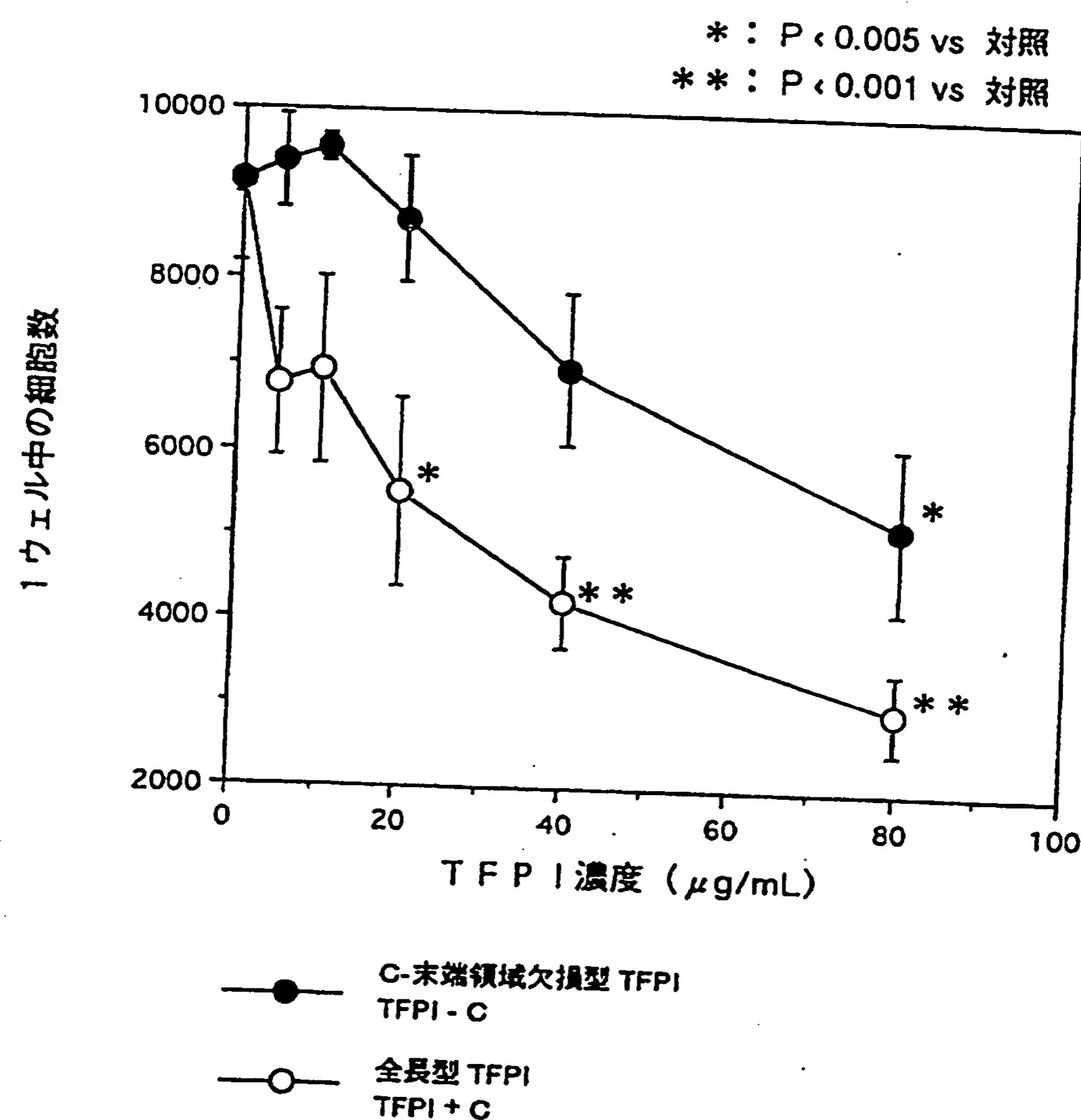


図3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K38/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K38/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE (TISSU FACTOR PATHWAY INHIBITOR, TFPI, ENDOTHELIAL, TUMOR, NECROSIS, NEOPLASM, THROMBOSIS, ARTERIOSCLEROSIS, NEOVASCULAR)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 97/9063, A (Chiron Corp.), March 13, 1997 (13. 03. 97) (Family: none)	1 - 4
A	"Medicine Today" Vol. 49, No. 5 (1994) P. 927-937	1 - 4
PA	"Blood vessel and the endothelium (in Japanese)" Vol. 6, No. 2, (April, 1996) P. 25-35	1 - 4
A	JP, 6-293658, A (Washington University), October 21, 1994 (21. 10. 94) & EP, 563023, A & US, 5276015, A	1 - 4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
 - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 4, 1997 (04. 06. 97)

Date of mailing of the international search report

June 17, 1997 (17. 06. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K38/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K38/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE (TISSU FACTOR PATHWAY INHIBITOR, TFPI, ENDOTHELIAL, TUMOR, NECROSIS, NEOPLASM, THROMBOSIS, ARTERIOSCLEROSIS, NEOVASCULAR)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 97/9063, A (CHIRON CORPORATION) 13. 3月. 1997 (13. 03. 97), ファミリーなし	1-4
A	「最新医学」Vol. 49, No. 5 (1994) P. 927-937	1-4
PA	「血管と内皮」Vol. 6, No. 2 (1996年4月) P. 25-35	1-4
A	JP, 6-293658, A (ワシントン ユニバーシティー) 21. 10月. 19 94 (21. 10. 94) & EP, 563023, A & US, 5276015, A	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 06. 97

国際調査報告の発送日

17.06.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)
田村 聖子

4C 9051

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3453